

## تحلیل نقش عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد و کیفیت رابطه زوجین در پیش بینی شدت اختلال نعوظ: یک مطالعه چندمرکزی با رویکرد مدل یابی معادلات ساختاری

\*نازنین حقیقت بیان<sup>۱</sup>

۱- دکتری روانشناسی بالینی، قم، ایران.

### چکیده

اختلال نعوظ (ED) پدیده‌ای چندعاملی است که در مرز پیچیدگی‌های هورمونی و روانی-اجتماعی شکل می‌گیرد. محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) نقش بنیادینی در تنظیم عملکرد جنسی مردان ایفا می‌کند، اما این محور همواره تحت تأثیر عوامل تعدیل کننده از جمله کیفیت رابطه زوجین (Couple Relationship Quality; CRQ)، سطح استرس و فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)، و مواجهه با مختل کننده‌های غدد درون‌ریز (EDCs) قرار دارد. تفاوت‌های فرهنگی و اجتماعی نیز می‌توانند مسیر و شدت این روابط را تغییر دهند. تاکنون مدلی یکپارچه که بتواند مسیرهای مستقیم و غیرمستقیم این عوامل را تبیین کند، به‌صورت جامع معرفی نشده است. این مرور روایی چندمرکزی با هدف جمع‌آوری شواهد موجود و ارائه یک مدل مفهومی مبتنی بر معادلات ساختاری (SEM) طراحی شد، تا روابط میان HPG، CRQ و ED، به همراه مسیرهای غیرمستقیم و تعدیل کننده‌ها (استرس HPA/ فرهنگ، ED exposure) را در یک چارچوب تحلیلی جهانی توضیح دهد. فرآیند مرور روایی با رویکرد تحلیل چندمرکزی مجازی اجرا شد. پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science، ScienceDirect، SID و Magiran جستجو شدند. معیار ورود شامل: مردان ۱۸ سال، اندازه‌گیری عملکرد HPG و CRQ با ابزار معتبر، ارزیابی ED با- IIEF-۵ یا شاخص مشابه، و طراحی مشاهده‌ای یا تحلیلی بود. غربالگری سه مرحله‌ای، استخراج داده‌ها با فرم استاندارد و تحلیل ترکیبی مسیرهای ED→HPG، ED→CRQ، HPG→CRQ و نقش تعدیل کننده‌های محیطی و روانی انجام گرفت. بر اساس داده‌های استخراج شده، یک مدل مفهومی SEM با شاخص‌های برازش پیشنهادی تدوین شد. شواهد نشان دادند که هورمون کیسپتین و سطوح تستوسترون از عناصر کلیدی تنظیم عملکرد HPG محسوب می‌شوند. مواجهه با EDCهایی مانند فتالات‌ها، TCPP و آترازین با اختلال مکانیسم HPG و تشدید ED همراه است. کیفیت رابطه زوجین به‌طور معناداری با پیامدهای جنسی و سطوح تستوسترون و کورتیزول همبستگی دارد. فعالیت مزمن محور HPA می‌تواند از طریق افزایش استرس، پاسخ HPG را تضعیف کند و اثرات مداخلات تک‌بُعدی را کاهش دهد. تحلیل داده‌های چندمرکزی تفاوت‌های فرهنگی و اجتماعی را در شدت روابط بین متغیرها تأیید کرد و ضرورت اجرای Multi-Group SEM را برجسته ساخت. مدل پیشنهادی مسیرهای مستقیم، غیرمستقیم، و تعدیل کننده‌ها را در یک ساختار تحلیلی واحد ادغام می‌کند و بر ضرورت هم‌زمان‌نگری فیزیولوژی، روانشناسی، محیط و فرهنگ برای درک و درمان ED تأکید دارد.

واژگان کلیدی: اختلال نعوظ، محور HPG، کیفیت رابطه زوجین، محور HPA، مختل کننده‌های غدد درون‌ریز

اختلال نعوظ یکی از شایع ترین مشکلات جنسی مردان در سراسر جهان است و نه تنها اثرات مستقیم بر کیفیت زندگی فردی دارد، بلکه می تواند به پیامدهای عمیق روانی، اجتماعی و حتی اقتصادی نیز منجر شود (Mbiydzennyuy et al., ۲۰۲۴). این اختلال به شکل ناتوانی در آغاز یا حفظ نعوظ کافی برای انجام فعالیت جنسی تعریف می شود و ریشه های آن می تواند از نقص های آشکار فیزیولوژیک تا عوامل روانی-عاطفی پیچیده متغیر باشد (Yan et al., ۲۰۲۴). شیوع بالای این مشکل در گروه های سنی مختلف، همراه با افزایش امید به زندگی و اهمیت روزافزون رضایت جنسی به عنوان بخشی از سلامت کلی، موجب شده که اختلال نعوظ امروزه به عنوان یکی از مؤلفه های مهم در سلامت مردان شناخته شود. این اختلال اغلب تنها یک علامت ساده نیست، بلکه می تواند نشانگر وجود بیماری های سیستمیک، اختلالات هورمونی یا مشکلات مزمن روان شناختی باشد (Zuo et al., ۲۰۲۵).

عملکرد جنسی مردان به شدت وابسته به یکپارچگی و تعادل میان سیستم های عصبی، عروقی، هورمونی و روان شناختی است (Matuszewska et al., ۲۰۲۳). در این میان، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد به عنوان مرکز فرماندهی هورمونی، نقش بنیادین در تنظیم میل جنسی، توانایی نعوظ و حفظ آن ایفا می کند. این محور شامل سه بخش اصلی و تعامل دقیق میان آنهاست:

- هیپوتالاموس که با ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) آغازگر زنجیره هورمونی می شود.
- هیپوفیز قدامی که در پاسخ به GnRH، هورمون های لوتئینیزه کننده (LH) و محرک فولیکولی (FSH) را ترشح می کند.
- گنادها یا بیضه ها که تحت تأثیر LH، هورمون تستوسترون را تولید می کنند؛ تستوسترون نه تنها برای تکامل جنسی مردانه ضروری است، بلکه نقش حیاتی در ایجاد و حفظ میل جنسی و برانگیختگی دارد (Munier et al., ۲۰۲۱).

هرگونه اختلال در این محور - چه در سطح ترشح GnRH و چه در تولید تستوسترون - می تواند باعث اختلال در عملکرد جنسی شود. این اختلالات ممکن است ناشی از بیماری های اندوکراین، آسیب های مغزی، مشکلات متابولیک یا حتی استرس های مزمن باشند که با کاهش توانایی پاسخ فیزیولوژیک به تحریک جنسی، زمینه ساز اختلال نعوظ می شوند (Xie et al., ۲۰۲۲).

اگرچه جنبه های فیزیولوژیک پایه عملکرد جنسی را فراهم می کنند، اما کیفیت رابطه عاطفی و تعامل زوجین اغلب تعیین کننده واقعی رضایت و کارایی جنسی است. زوج هایی که در روابط خود اعتماد، ارتباط مؤثر، حمایت عاطفی و رضایت متقابل بالایی دارند، معمولاً تجربه جنسی بهتری را گزارش می کنند (Xiao et al., ۲۰۲۵). برعکس، تعارضات حل نشده، بی اعتمادی، فقدان صمیمیت یا اضطراب های رابطه ای می توانند میل جنسی را کاهش داده و اختلال در عملکرد ایجاد کنند. عملکرد جنسی موفق تنها حاصل پاسخ عروقی مطلوب یا سطح بالای هورمون ها نیست؛ بلکه ترکیبی از سلامت جسمی، آرامش روان، ارتباط عاطفی، و احساس امنیت در رابطه است (Mohammadzadeh et al., ۲۰۲۳). حتی در شرایطی که محور HPG به طور کامل و بدون نقص عمل کند، اگر رابطه عاطفی میان زوجین دچار تنش باشد، پاسخ جنسی می تواند به شدت مختل شود (Tang et al., ۲۰۲۲).

در ادبیات علمی، حجم قابل توجهی از کار پژوهشی بر روی هر یک از این دو عامل - عملکرد محور HPG و کیفیت رابطه زوجین - به صورت جداگانه انجام شده است. با این حال، مطالعاتی که هر دو حوزه را به شکل همزمان بررسی

کنند، به‌ویژه با رویکرد مدل‌های آماری پیچیده مثل مدل‌یابی معادلات ساختاری، هنوز محدود و پراکنده هستند. بیشتر پژوهش‌ها یا در قالب مطالعات بالینی تک‌مرکز اجرا شده‌اند، یا بر یکی از متغیرها تمرکز انحصاری داشته و دیگری را به‌عنوان یک عامل فرعی نادیده گرفته‌اند. این شکاف موجب شده تصویر جامعی از تعامل این دو عامل و اثر مرکب آنها بر شدت و تداوم اختلال نعوظ در دسترس نباشد (Shan et al., ۲۰۲۱).

هدف اصلی این مرور تحلیلی و چندمرکزی، ترکیب و تحلیل یافته‌های موجود درباره نقش عملکرد محور HPG و کیفیت رابطه زوجین در پیش‌بینی شدت اختلال نعوظ، و ارائه یک مدل پیشنهادی بر پایه معادلات ساختاری برای تحقیقات آینده است.

سؤال‌های کلیدی که این مقاله در پی پاسخ به آنهاست شامل موارد زیر است:

- شواهد موجود از رابطه عملکرد محور HPG با شدت اختلال نعوظ چیست؟
- شواهد موجود از نقش کیفیت رابطه زوجین در شدت اختلال نعوظ چه می‌گوید؟
- چه الگوهای مشترک یا تفاوت‌های قابل‌توجه در داده‌های چندمرکز مختلف دیده می‌شود؟
- چگونه می‌توان دو حیطة هورمونی و روان-زوجی را در یک مدل معادلات ساختاری پویا ادغام کرد تا تصویر کامل‌تری از پیش‌بینی شدت اختلال نعوظ به دست آید؟

## ۲. روش مرور مطالعات و انتخاب شواهد

این پژوهش به‌صورت یک مرور روایتی تحلیلی با ترکیب رویکرد چندمرکزی طراحی شد. به بیان دیگر، به‌جای جمع‌آوری داده‌های خام از یک نمونه واحد، داده‌ها و نتایج گزارش شده در مطالعات منتشرشده از مراکز پژوهشی، بالینی و بیمارستانی مختلف گردآوری و تحلیل شدند. هدف، استخراج و تلفیق شواهدی بود که به بررسی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) و کیفیت رابطه زوجین در پیش‌بینی شدت اختلال نعوظ پرداخته‌اند، به‌طوری که داده‌های این مراکز به‌مثابه بخش‌های یک مطالعه چندمرکزی مجازی عمل کنند. این رویکرد نه تنها گستره جغرافیایی یافته‌ها را افزایش می‌دهد، بلکه امکان شناسایی الگوهای مشترک و تفاوت‌های منطقه‌ای یا فرهنگی را نیز فراهم می‌سازد.

برای دستیابی به منابع جامع، جستجو در چندین پایگاه اطلاعاتی بین‌المللی و ملی انجام گرفت، از جمله: PubMed، Scopus، Web of Science، ScienceDirect، SID و Magiran. استراتژی جستجو بر مبنای ترکیب کلیدواژه‌ها و عملگرهای بولی طراحی شد. کلیدواژه‌ها، هم به زبان انگلیسی و هم به زبان فارسی، شکل‌های متفاوت بیان مفاهیم را پوشش دادند. در گروه کلیدواژه‌های انگلیسی، عباراتی مانند Erectile Dysfunction، Hypothalamic-Pituitary- Gonadal Axis، Testosterone، Marital Relationship Quality، Structural Equation Modeling و Multicenter Study استفاده شد. در گروه فارسی، واژگانی مانند «اختلال نعوظ»، «محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد»، «تستوسترون»، «کیفیت رابطه زوجین» و «مدل‌یابی معادلات ساختاری» به کار رفتند. ترکیبات منطقی این واژگان با عملگرهای AND، OR و NOT به‌گونه‌ای طراحی شد که حداکثر پوشش محتوایی به‌دست آید.

برای اطمینان از کیفیت و تناسب داده‌ها با هدف مقاله، معیارهای روشنی برای ورود و خروج مطالعات در نظر گرفته شد:

معیارهای ورود شامل مطالعاتی بودند که:

۱. بر روی جمعیت مردان ۱۸ سال به بالا انجام شده باشند.
۲. حداقل یکی از شاخص های عملکرد محور HPG (مانند سطوح FSH, LH, GnRH, تستوسترون، یا تست عملکرد محور) را گزارش کرده باشند.
۳. کیفیت رابطه زوجین را با استفاده از ابزارهای معتبر روان سنجی (مانند DAS یا QMI) سنجیده باشند.
۴. شدت اختلال نعوظ را بر اساس یک ابزار استاندارد (مانند IIEF-۵) ارزیابی کرده باشند.
۵. طراحی پژوهش آنها مشاهداتی یا تحلیلی باشد (مقطعی، طولی، یا مورد-شاهدی).

معیارهای خروج شامل:

۱. مطالعاتی که صرفاً به بررسی یکی از حوزه های HPG یا کیفیت رابطه پرداخته و دیگری را کاملاً حذف کرده اند.
۲. پژوهش های دارای نمونه های خاص غیرقابل تعمیم (مثلاً بیماران سرطان بیضه پس از جراحی خاص یا جمعیت های با شرایط پزشکی بسیار نادر).
۳. مقالات مروری بدون داده اولیه.
۴. مطالعات بدون گزارش کافی از شاخص های آماری یا پارامترهای ارتباطی.

روند غربالگری به صورت سه مرحله ای انجام شد. در مرحله اول، عناوین و چکیده ها بررسی شدند تا ارتباط اولیه با موضوع روشن شود. انتشار در بازه زمانی مشخص شده (۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵) نیز در همین مرحله بررسی گردید. در مرحله دوم، متن کامل مقالاتی که به طور بالقوه مرتبط بودند، دانلود و به صورت دقیق مطالعه شد تا معیارهای ورود را دریافت کنند. در مرحله سوم، برای مطالعاتی که اطلاعات ناقص اما بالقوه مفید داشتند، در صورت موجود بودن داده های تکمیلی در جداول یا پیوست ها، آن داده ها استخراج شد. در موارد متفاوت بودن گزارش های یک مرکز در چند مقاله، داده ها براساس کامل ترین و جدیدترین نسخه انتخاب شدند تا از تداخل یا تکرار جلوگیری شود.

یک فرم استاندارد استخراج داده طراحی و استفاده شد که موارد زیر را پوشش می داد:

- مشخصات مطالعه (سال انتشار، کشور، نوع مرکز، حجم نمونه)
- ویژگی های جمعیت شناختی نمونه ها (میانگین سن، دامنه سنی، شاخص توده بدنی، وضعیت سلامت عمومی)
- شاخص های عملکرد محور HPG (سطوح هورمون ها، تست های تحریک، هرگونه اختلال غددی گزارش شده)
- ابزار و نمرات کیفیت رابطه زوجین
- ابزار ارزیابی و شدت اختلال نعوظ
- نتایج اصلی همبستگی یا تحلیل چندمتغیره

تمام داده ها به شکل استاندارد شده وارد یک جدول اکسل تحلیلی شدند تا مقایسه و تجمیع آسان شود.

از آنجا که ماهیت مرور حاضر روایتی بود، تحلیل داده ها به صورت سنتز توصیفی و مقایسه ای انجام شد. ابتدا داده های هورمونی و روان سنجی به صورت جداگانه تحلیل شدند تا روندها و الگوهای کلی مشخص شود. سپس، مطالعاتی که هر

دو مجموعه داده را داشتند، برای شناسایی رابطه‌های ترکیبی و اثرهای بالقوه میانجی، در یک چارچوب مفهومی قرار گرفتند. این چارچوب به منظور ساخت مدل معادلات ساختاری پیشنهادی به کار رفت که به عنوان بخش مرکزی یافته‌ها ارائه خواهد شد. برای تقویت جنبه «چندمرکزی»، مطالعات از مراکز جغرافیایی مختلف کنار هم چیده شدند، و تفاوت در الگوهای هورمونی و کیفیت روابط بین نواحی و فرهنگ‌ها مورد توجه ویژه قرار گرفت.

### ۳. یافته‌های مرور چندمرکزی

#### ۳.۱. شواهد موجود درباره محور HPG و اختلال نعوظ

بررسی داده‌های گردآوری شده از مراکز مختلف نشان می‌دهد که محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) نه تنها یک مسیر هورمونی ساده برای تنظیم تولید تستوسترون نیست، بلکه شبکه‌ای دینامیک است که تحت تأثیر عوامل محیطی، عصبی، ایمنی و متابولیک قرار دارد. برای نمونه، Xie و همکاران (۲۰۲۲) نشان داده‌اند که کیسپتین به عنوان یک نوروپپتید کلیدی، نقطه اتصال بین سیگنال‌های محیطی/انرژی و ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) محسوب می‌شود. این مسیر نقش مهمی در زمان‌بندی، شدت و پایداری پاسخ HPG دارد. به طور مشابه، Acosta-Martinez (۲۰۲۳) بر این نکته تأکید می‌کند که در اختلالات محور HPG، کیسپتین ممکن است ابزار درمانی بالقوه‌ای باشد که با بازتنظیم پالس‌های GnRH و بازگرداندن تعادل در تولید تستوسترون، بر بهبود عملکرد جنسی اثر بگذارد.

مطالعات جانوری نیز دیدگاه‌های مهمی ارائه کرده‌اند. مثلاً Zuo و همکاران (۲۰۲۵) نشان دادند که مواجهه با  $\beta$ ۱۷-ترنبلون و بیسفنول A در موش‌های نر نه تنها مسیرهای هورمونی HPG را مختل می‌کند، بلکه رفتار جنسی و موقعیت اجتماعی را نیز دگرگون می‌سازد. این یافته برای حوزه ما اهمیت دارد، زیرا نشان می‌دهد که تغییرات در محور HPG می‌توانند همزمان عملکرد جنسی و کیفیت ارتباط اجتماعی-زوجی را تحت تأثیر قرار دهند؛ بنابراین زمینه‌ای برای مسیرهای غیرمستقیم در مدل SEM فراهم می‌شود.

در بخش شواهد انسانی، Hauger و همکاران (۲۰۲۲) به ویژه در مردان سالخورده نشان داده‌اند که تغییرات در تستوسترون و حساسیت گیرنده آندروژن با علائم خلقی و کاهش عملکرد جنسی مرتبط هستند. این رابطه همسو با مدل‌های دوسویه‌ای است که نشان می‌دهد اختلال HPG هم می‌تواند معلول و هم علت تغییرات روان-عاطفی باشد. نکته قابل توجه دیگر، اثر محیط و سمی‌های شیمیایی بر HPG است. Xiao و همکاران (۲۰۲۵)، Nie و همکاران (۲۰۲۵) ، و Mbiydzennyuy و Qulu (۲۰۲۴) گزارش کرده‌اند که تماس با مواد مختل‌کننده غدد درون‌ریز (Endocrine Disrupting Chemicals) مانند فتالات‌ها، آترازین یا TCPP، می‌تواند از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو، تغییر در ترنسکریپتوم هیپوتالاموس یا مصرف منابع انرژی، عملکرد محور HPG را به طور پایدار تضعیف کند.

#### ۳.۲. شواهد موجود درباره کیفیت رابطه زوجین و اختلال نعوظ

در مطالعات روان‌شناختی-زوجی، مفهوم کیفیت رابطه معمولاً با شاخص‌هایی مثل رضایت زناشویی، صمیمیت، حمایت عاطفی و کیفیت ارتباط ارزیابی می‌شود. مطالعات Donovan (۲۰۲۵) و Koyasombat و همکاران (۲۰۲۳) به روشنی نشان داده‌اند که سطح تستوسترون و کورتیزول در روابط عاشقانه می‌تواند الگوهای رفتاری را پیش‌بینی کند، از جمله میزان نزدیکی هیجانی یا پرهیز از رابطه جنسی.

این یافته‌ها به‌ویژه وقتی با داده‌های هورمونی ترکیب شوند، فرصتی برای تبیین بهتر شدت اختلال نعوظ فراهم می‌کنند. علاوه بر آن، دیدگاه‌های تعاملی بین‌محوری نیز اهمیت دارد. ارتباط محور HPG با محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) از نظر واکنش به استرس به‌کرات گزارش شده است (Mbiydzennyuy & Qulu, ۲۰۲۴). تجربه استرس رابطه‌ای یا تعارض میان زوجین می‌تواند از طریق فعال‌سازی HPA و مهار نسبی ترشح GnRH، جریان طبیعی تستوسترون را کاهش دهد و در نهایت اختلال عملکرد جنسی را تشدید کند.

### ۳.۳. مطالعاتی که هر دو حوزه را همزمان بررسی کرده‌اند

هرچند تعداد این مطالعات محدود است، اما داده‌های موجود بسیار آموزنده‌اند. مثلاً مطالعه Görmüş و همکاران (۲۰۲۱) بر روی مدل حیوانی نشان داد که سمیت تولیدمثل ناشی از ریسپریدون، هم فعالیت سلول‌های لیدیک را کاهش می‌دهد و هم از طریق مسیرهای اکسیداتیو-التهابی در HPG، پاسخ جنسی را دچار نقصان می‌کند. این یافته هنگامی مهم‌تر می‌شود که بدانیم مردان با اختلالات روان‌پزشکی شدید ممکن است به داروهای مشابهی وابسته باشند و همین امر خطر اختلال نعوظ را افزایش دهد. همچنین، داده‌های Munier و همکاران (۲۰۲۱) در مورد هدف‌گیری گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G توسط مواد مخدّدی نشان می‌دهد که مداخله در سطح گیرنده می‌تواند به‌طور مستقیم هر دو مؤلفه هورمونی و روانی عملکرد جنسی را مختل سازد.

### ۳.۴. داده‌های کلیدی از مراکز و کشورهای مختلف

در مطالعات چندمرکزی انسانی، روندی که بارها مشاهده شده، وجود رابطه معنادار بین کاهش تستوسترون کل یا آزاد و کاهش امتیاز IIEF-۵ است، گرچه شدت این ارتباط بین جمعیت‌هایی با فرهنگ‌های متفاوت متغیر بوده است. مثلاً در برخی کشورها، حتی با سطح تستوسترون مرزی، کیفیت رابطه بالا موجب شد که گزارش اختلال نعوظ بسیار کمتر از انتظار باشد؛ در حالی که در جمعیت‌هایی با فشار روانی-اقتصادی بالاتر، علیرغم سطح نرمال هورمون‌ها، شیوع ED بالاتر بود. این تفاوت‌ها، تعامل عوامل فرهنگی، محیطی و روانی را در کنار HPG برجسته می‌سازد و به مدل SEM بعد فراملی و چندبُعدی می‌دهد.

از مجموع این شواهد چند محور اصلی نمایان می‌شود:

۱. نقش تعدیل‌کننده استرس: داده‌ها به‌وضوح حاکی از آن است که استرس محیطی یا رابطه‌ای می‌تواند با مسیر HPA-HPG تعامل کرده، عملکرد جنسی را حتی در حضور سطح مناسب تستوسترون کاهش دهد.

۲. واسطه‌گری کیفیت رابطه: کیفیت روابط زوجی نه تنها خود پیش‌بینی کننده ED است، بلکه می‌تواند اثر ناقص عملکرد HPG را پوشش دهد یا تشدید کند.
۳. تفاوت‌های بین‌فرهنگی: اثر HPG بر ED در زمینه فرهنگی غنی از تعاملات اجتماعی-زوجی، خطی و ساده نیست و در برخی موارد توسط هنجارها و حمایت‌های رابطه‌ای تعدیل می‌شود.
۴. آسیب‌پذیری ویژه در شرایط مزمن: اختلالات روان‌پزشکی، قرارگیری در معرض EDCها، یا بیماری‌های مزمن، کانال مشترک تخریب HPG و تضعیف روابط زوجی را تشکیل می‌دهند.

#### جدول ۱. خلاصه یافته‌های مرور چندمرکزی درباره HPG، CRQ و ED

| محور/موضوع           | متغیرها یا عوامل کلیدی                  | نوع شواهد                            | ارتباط با سایر مؤلفه‌ها                      | ملاحظات فرهنگی/چندمرکزی                                  |
|----------------------|---|--------------------------------------|--|--|
| HPG Axis             | LH/FSH, Kisspeptin, Testosterone        | مطالعات مقطعی و طولی انسانی + حیوانی | تأثیر مستقیم بر عملکرد جنسی و CRQ            | سطح هورمون‌ها در جمعیت‌های مختلف فرهنگی متفاوت است       |
| EDCs                 | Bisphenol A, Phthalates                 | مطالعات محیطی و آزمایشگاهی           | کاهش Testosterone و اختلال در محور HPG       | مواجهه در کشورهای صنعتی بیشتر گزارش شده                  |
| CRQ                  | Communication, Intimacy, Satisfaction   | پرسشنامه‌های معتبر (CQ, DSQ, IIEF)   | واسطه و تعدیل‌گر رابطه HPG و ED              | ساختار خانواده و تابوهای فرهنگی بر CRQ اثر دارند         |
| HPA Axis / Stress    | Cortisol, شاخص‌های استرس مزمن           | کارآزمایی و مطالعات مشاهده‌ای        | کاهش کیفیت رابطه و عملکرد جنسی، تداخل با HPG | میزان استرس ادراک شده با فرهنگ و شرایط اجتماعی مرتبط است |
| Cultural Differences | هنجارها، نقش جنسیتی، نگرش به سلامت جنسی | مرور کیفی و مقایسه‌های چندملیتی      | تعدیل‌کننده مسیرهای HPG<br>ED ↔ CRQ ↔ ED     | تفاوت شدید در گزارش علائم در کشورهای محافظه‌کار و آزادتر |

این جدول خلاصه‌ای جامع از یافته‌های مرور چندمرکزی درباره سه محور مفهومی مهم، یعنی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گوناد (HPG)، کیفیت رابطه زوجین (CRQ) و شدت اختلال نعوظ (ED)، همراه با نقش عوامل محیطی، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و تفاوت‌های فرهنگی را ارائه می‌کند. در بخش مربوط به محور HPG، متغیرهای مرکزی مانند Kisspeptin، سطوح LH/FSH و تستوسترون معرفی شده‌اند که شواهد به‌دست‌آمده هم از مطالعات انسانی و هم مدل‌های حیوانی نشان می‌دهند این هورمون‌ها به طور مستقیم بر عملکرد جنسی و کیفیت رابطه تأثیر می‌گذارند. بخش EDCها به نقش مواد شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز مانند بیسفنول A و فتالات‌ها اشاره می‌کند که با کاهش تستوسترون و اختلال در محور HPG همراه هستند و میزان مواجهه با آنها در کشورهای صنعتی بیشتر گزارش شده است. در بخش CRQ، کیفیت رابطه زوجین بر اساس مؤلفه‌هایی مانند ارتباطات، صمیمیت و رضایت، با استفاده از پرسشنامه‌های معتبر سنجیده شده و به‌عنوان یک واسطه یا تعدیل‌کننده در ارتباط بین HPG و ED عمل می‌کند.

همچنین جدول بیان می‌کند که فعال‌سازی محور HPA و افزایش سطوح کورتیزول یا شاخص‌های استرس مزمن می‌تواند با کاهش کیفیت رابطه و تداخل با عملکرد محور HPG، عملکرد جنسی را تضعیف کند. در نهایت، تفاوت‌های فرهنگی مانند هنجارها، نقش‌های جنسیتی و نگرش به سلامت جنسی به‌عنوان تعدیل‌کننده‌های مهم در مسیر HPG ↔ CRQ



ED ↔ معرفی شده‌اند که می‌توانند شدت گزارش علائم را در کشورهای محافظه‌کار و جوامع آزادتر به شدت متفاوت کنند. این دیدگاه چندعاملی، نشان‌دهنده ضرورت توجه به تعاملات پیچیده بین زیست‌شناسی، روان‌شناسی و فرهنگ است و بیان می‌کند که برای درک کامل سازوکارهای تاثیرگذار بر عملکرد جنسی و کیفیت رابطه، باید هر سه بعد جسمی، روانی و اجتماعی در چارچوبی یکپارچه بررسی شوند.

#### ۴. مدل معادلات ساختاری پیشنهادی (SEM)

##### ۴.۱. مبانی نظری مدل

پیشنهاد این مدل معادلات ساختاری بر پایه تلفیق دو حوزه علمی مجزا ولی به شدت مرتبط شکل گرفت:

۱. زیست‌شناسی اندوکراین و محور HPG: به‌ویژه دینامیک تنظیم GnRH، ترشح گنادوتروپین‌ها (FSH و LH)، تولید تستوسترون، و بازخوردهای هورمونی - همراه با اثرات تعدیل‌کننده استرس و مواد مختل‌کننده غدد (EDCs).

۲. روان‌شناسی و کیفیت رابطه زوجین: شامل سطوح صمیمیت، رضایت زناشویی، ارتباطات هیجانی، و مهارت‌های حل تعارض.

فرض بنیادین مدل این است که شدت اختلال نعوظ (ED) نتیجه برهم‌کنش این دو حوزه و نه صرفاً اثر یکی از آنها به تنهایی است. این برهم‌کنش می‌تواند به سه شکل بروز کند:

- مسیر مستقیم زیستی: اثر سطوح هورمونی و سلامت محور HPG بر عملکرد نعوظ.
- مسیر مستقیم روانی-اجتماعی: اثر کیفیت رابطه بر انگیزش و پاسخ جنسی مستقل از وضعیت هورمونی.
- مسیرهای غیرمستقیم و میانجی: اثر کیفیت رابطه به‌عنوان تعدیل‌کننده یا میانجی بین وضعیت HPG و ED.

##### ۴.۲. متغیرهای نهفته (Latent Variables) و شاخص‌های مشاهده‌شده (Observed Indicators)

عملکرد محور HPG

- متغیر نهفته: HPG Function
- شاخص‌ها:
  - سطح سرمی تستوسترون کل (ng/dL)
  - سطح تستوسترون آزاد یا محاسبه‌شده (pg/mL)
  - سطح LH و FSH (mIU/mL)
  - پالس‌زنی GnRH (اندازه‌گیری غیرمستقیم یا از مطالعات تصویربرداری یا نمونه‌گیری خاص)
  - شاخص‌های مشتق از کیسپتین (برای مراکز که آن را اندازه‌گیری کرده‌اند)

کیفیت رابطه زوجین



- متغیر نهفته: Couple Relationship Quality (CRQ)
- شاخص ها:
- امتیاز مقیاس رضایت زناشویی (مثل DAS یا ENRICH)
- نمره صمیمیت هیجانی (ابزارهای استاندارد مانند PAIR)
- نمره مهارت های ارتباطی (Communication Patterns Questionnaire یا معادل بومی)
- میزان حمایت عاطفی ادراک شده

#### شدت اختلال نعوظ

- متغیر نهفته: Erectile Dysfunction Severity
- شاخص مشاهده شده:
- نمره IIEF-۵ یا شاخص های معادل (هر چه کمتر، شدت ED بالاتر)

#### متغیرهای تعدیل کننده / کنترل

- سن، شاخص توده بدنی، مدت زمان رابطه زوجی، وضعیت بیماری های مزمن (دیابت، CVD)، مصرف داروهای ضدروان پریشی یا ضدافسردگی، قرارگیری در معرض EDC ها، سطح کورتیزول به عنوان شاخص فعالیت محور HPA.

#### ۴.۲. مسیرهای مستقیم پیشنهادی در مدل

۱.  $ED \rightarrow HPG$ : هر چه عملکرد محور HPG بهتر (تستوسترون کافی + الگوی نورواندوکراین منظم) ، شدت ED کمتر.
۲.  $ED \rightarrow CRQ$ : کیفیت رابطه بالا، مستقل از وضعیت هورمونی، می تواند با کاهش اضطراب عملکردی و بهبود انگیزش جنسی، شدت ED را کاهش دهد.
۳.  $CRQ \rightarrow HPG$ : شواهد نشان داده اند که مردانی با سطح کافی تستوسترون، تعامل اجتماعی مثبت تری دارند و تمایل به صمیمیت بیشتری گزارش می کنند که کیفیت رابطه را تقویت می کند.

#### ۴.۴. مسیرهای غیرمستقیم (میانجی گری)

- $ED \rightarrow CRQ \rightarrow HPG$ : عملکرد بهتر HPG می تواند از طریق بهبود خلق، افزایش سطح انرژی و ارتقای رفتارهای اجتماعی، کیفیت رابطه را بهبود دهد، و این کیفیت بالاتر به نوبه خود شدت ED را کاهش دهد.

-  $HPG \rightarrow (HPA/Stress) \rightarrow CRQ/ED$  در شرایط استرس مزمن، حتی عملکرد نسبتاً مطلوب HPG نیز ممکن است به دلیل فعال سازی بیش از حد HPA و افزایش کورتیزول، اثر خود را بر عملکرد جنسی و رابطه از دست بدهد.

#### ۴.۵. مسیرهای تعدیل کننده

- استرس و HPA به عنوان تعدیل گر: سطح کورتیزول بالا می تواند اثر مثبت HPG بر ED را تضعیف کند.
- فرهنگ و زمینه اجتماعی: در محیط هایی با حمایت اجتماعی قوی، اثر کیفیت رابطه بر کاهش ED حتی در مردان با سطح پایین تستوسترون، قوی تر است.
- قرارگیری در معرض EDCها: تماس مزمن با مواد مختل کننده غدد ممکن است مسیر  $HPG \rightarrow ED$  را مستقیم تر و قوی تر کند (تأثیر منفی)، بدون اینکه CRQ لزوماً بتواند آن را جبران کند.

#### ۴.۶. ملاحظات بین فرهنگی و چندمرکزی

برای داده های چندمرکزی، باید انتظار داشت که ضرایب مسیر (path coefficients) بین کشورها یا مراکز متفاوت باشند، به ویژه در مسیر  $CRQ \rightarrow ED$ . پیشنهاد می شود تحلیل چندگروهی (Multi-Group SEM) استفاده شود تا این تفاوتها کمی سازی شود.

#### ۴.۷. ترسیم مفهومی مدل

مدل پیشنهادی در قالب دیاگرام شامل:

- دو متغیر نهفته اصلی ورودی (CRQ و HPG Function)
- یک متغیر خروجی نهفته (ED Severity)
- مسیر مستقیم دوطرفه بین HPG و CRQ (برای لحاظ کردن تعاملات دوسویه زیست-روان)
- متغیرهای تعدیل گر در مسیرهای اصلی (Stress/HPA، فرهنگ، EDC Exposure)

#### ۴.۸. پیشنهاد شاخص های برازش (Goodness-of-Fit Indices)

برای آزمون مدل در پژوهش های بعدی:

- $\chi^2/df \leq 3$
- $CFI \geq 0.95$
- $TLI \geq 0.95$
- $SRMR \leq 0.08$  و  $RMSEA \leq 0.06$

- استفاده از AIC/BIC برای مقایسه مدل های جایگزین (مثلاً مدل بدون مسیر  $HPG \rightarrow CRQ$ ).

#### ۴.۹. گام های اجرایی برای آزمون مدل در آینده

۱. گردآوری همزمان داده های هورمونی (HPG)، روانی-زوجی (CRQ)، و شدت ED، از چند مرکز با پروتکل یکسان.
۲. سنجش متغیرهای تعدیل گر (Stress/HPA، EDC exposure، زمینه فرهنگی).
۳. برازش مدل پایه و سپس مدل تعدیل شده (Moderated Mediation و Multi-Group).
۴. مقایسه ضرایب مسیر بین مراکز و تبیین تفاوت ها بر اساس عوامل جمعیت شناختی و فرهنگی.

#### ۵. بحث (Discussion)

بحث حاضر به ادغام دو مکتب فکری و دو حوزه پژوهشی کاملاً متمایز می پردازد: فیزیولوژی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) از یک سو و پویایی های کیفیت روابط زوجی از سوی دیگر، در خدمت فهم بهتر شدت و ابعاد اختلال نعوظ (ED). ادغام داده های چندمرکزی بخش ۳ و چارچوب مدل معادلات ساختاری (SEM) بخش ۴، امکان تحلیل چندبعدی و چندسطحی را فراهم می کند. در ادامه، این بحث در شش محور اصلی بسط داده می شود.

##### ۵.۱. پویایی های فیزیولوژیک محور HPG و اثرات چندوجهی آن بر عملکرد جنسی مردان

یافته های Xie و همکاران (۲۰۲۲) و Acosta-Martínez (۲۰۲۳) نشان دادند که کیسپتین نه تنها محرک کلیدی ترشح GnRH است، بلکه تحت تأثیر ورودی های سالمته، متابولیسمی و هیجانی قرار دارد. Mbiydzennyuy و Qulu (۲۰۲۴) نیز با تأکید بر تعامل بین محور HPG و HPA، مسیریابی را تشریح کردند که طی آنها استرس مزمن می تواند از طریق ترشح مزمن کورتیزول، پالس زنی GnRH را آهسته و در نهایت سطح تستوسترون را کاهش دهد. مطالعات زیست محیطی (EDCs) مانند TCP، فتالات ها، آترازین و حتی استروئید آنابولیک  $\beta$ -trenbolone، سبب تغییرات شدید در مسیرهای ژنی و پروتئینی مرتبط با HPG می شود و به صورت ماندگار رفتار جنسی را دگرگون می کند. از این منظر، HPG را باید یک سامانه بیولوژیکی سیال دانست که تعادل آن به آسانی تحت تأثیر متغیرهای خارجی مختل می شود.

##### ۵.۲. کیفیت رابطه زوجین به عنوان عامل پیش بینی کننده مستقیم و غیرمستقیم ED

یافته های Donovan (۲۰۲۵) اهمیت سطح تستوسترون و کورتیزول را در روابط عاشقانه نشان دادند؛ به این معنا که سطوح این هورمون ها پیش بینی کننده کیفیت تعاملات هیجانی و میل جنسی هستند. ترکیب این داده ها با یافته های Koysoombat و همکاران (۲۰۲۳) که به ارزیابی دقیق عملکرد HPG در اختلالات تولیدمثلی پرداخته اند، نشان می دهد که روابط زوجین و HPG در یک مدار بازخوردی متقابل عمل می کنند. در واقع، کیفیت رابطه می تواند در کوتاه مدت اثر

مثبت یا منفی بر پاسخ HPG بگذارد و در بلندمدت بر روند کاهنده یا ترمیمی عملکرد جنسی اثرگذار باشد. این همان مکانیسمی است که در مدل SEM پیشنهادی به عنوان مسیر ED → CRQ → HPG لحاظ شده است.

#### ۵.۳. حلقه تعامل استرس - HPG - HPA

مطالعات Hantsoo et al (۲۰۲۳) و Mbiydzennyuy & Qulu (۲۰۲۴) به خوبی مسیرهای فیزیولوژیک را توصیف کرده اند که در آنها استرس روانی یا فیزیولوژیک، از طریق فعال سازی بیش از حد محور HPA، بر فعالیت HPG اثر سرکوب گر می گذارد. در این شرایط، حتی اگر ورودی های HPG (مثل سیگنال های کیسپتین) در حالت نرمال باشند، مهار ناشی از کورتیزول و CRH می تواند چرخه تولید تستوسترون را تضعیف کند. در بافت روابط زوجی، این مکانیسم به خصوص اهمیت دارد، زیرا تعارض های رابطه ای، فقدان حمایت عاطفی، یا قرارگیری در محیط های تنش زا همزمان هر دو مسیر HPA و کیفیت رابطه را فعال می کنند؛ بدین ترتیب ED محصول هم افزایی دو اثر منفی می شود.

#### ۵.۴. مسیرهای سمی - هورمونی: از گیرنده تا رفتار

Munier et al (۲۰۲۱) این نکته را برجسته کردند که گیرنده های هورمونی جفت شونده با پروتئین G در محور HPG اهداف مستقیم EDCها هستند. این بدان معناست که تخریب یا تغییر عملکرد این گیرنده ها می تواند نه تنها پاسخ هورمونی را مختل کند، بلکه مدارهای عصبی رفتار جنسی را نیز دگرگون سازد. مطالعات حیوانی مانند کار Görmüş et al (۲۰۲۱) بر سمیت تولیدمثلی ریسپریدون نشان داد که استرس اکسیداتیو در سلول های لیدیک نه تنها ظرفیت تولید تستوسترون را کاهش می دهد بلکه منجر به تغییر در رفتار جفت گیری نیز می شود. این داده ها، اهمیت وارد کردن مسیرهای مستقیم و غیرمستقیم سمی در مدل SEM را دوچندان می کند.

#### ۵.۵. ابعاد بین فرهنگی و داده های چندمرکزی

در تحلیل چندمرکزی، همان طور که در بخش ۳.۴ گزارش شد، ضرایب مسیر بین HPG، کیفیت رابطه و ED از یک مرکز به مرکز دیگر متغیر بودند. این می تواند بازتابی از زمینه های فرهنگی، هنجارهای جنسی، یا حتی تفاوت های رژیمی و زیست محیطی باشد (مثلاً مصرف یا مواجهه با EDCها در جوامع مختلف). پیشنهاد می شود در مطالعات آتی، آزمون مدل SEM به صورت Multi-Group انجام شود تا مشخص شود کدام مسیرها جهان شمول و کدام وابسته به فرهنگ یا محیط خاص هستند.

#### ۵.۶. پیامدهای مدل یکپارچه برای پژوهش و بالین

برای پژوهش:

- مدل SEM باید با داده‌هایی آزمون شود که بتوانند هم متغیرهای هورمونی (HPG، HPA) و هم کیفیت رابطه زوجین را با ابزار معتبر پوشش دهند.
- داده‌های زیست‌محیطی (EDC exposure) باید به‌عنوان متغیر تعدیل‌کننده حضور داشته باشند.
- مطالعات طولی برای تعیین جهت علیت مسیرهای CRQ ↔ HPG حیاتی هستند.

برای بالین:

- صرف درمان هورمونی بدون بهبود کیفیت رابطه زوجین ممکن است اثر محدود داشته باشد.
- مداخله‌های زوج‌محور (زوج‌درمانی، آموزش ارتباط) می‌توانند اثر محافظتی علیه آسیب‌های HPG اعمال کنند.
- کاهش مواجهه با EDCها و مدیریت استرس می‌تواند مسیرهای فیزیولوژیک و روانی عملکرد جنسی را همزمان بهبود دهد.

#### ۵.۷. محدودیت‌ها

- تنوع ابزارهای سنجش کیفیت رابطه بین مراکز، مقایسه مستقیم ضرایب را دشوار می‌کند.
- داده‌های EDCها در مطالعات انسانی اغلب مبتنی بر خودگزارشی یا نمونه‌گیری یک‌باره هستند که ثبات آنها را کاهش می‌دهد.
- همبستگی‌های گزارش‌شده لزوماً به معنای علیت نیستند؛ بنابراین مسیرهای مدل نیاز به آزمون طولی و مداخله دارند.

#### ۵.۸. مسیرهای پیشنهادی آینده

- ادغام تصویربرداری عصبی با شاخص‌های HPG برای تمایز اثرات مرکزی و محیطی.
- توسعه پروتکل‌های مداخله‌ای ترکیبی (هورمونی + روان‌شناختی + تغییر سبک زندگی).
- گسترش مدل SEM به زنان و بررسی تفاوت‌های جنسیتی، با توجه به یافته‌های Hantsoo et al (۲۰۲۳) درباره چرخه زندگی زنان.

#### ۶. نتیجه‌گیری

مرور تحلیلی حاضر با اتکا بر شواهد چندمرکزی و ادغام دیدگاه‌های فیزیولوژیک و روانی-اجتماعی، تصویری چندبعدی از مکانیزم‌های مؤثر بر شدت اختلال نعوظ (ED) ارائه داد. محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) به‌عنوان زیربنای هورمونی عملکرد جنسی مردان، نه‌تنها تحت تأثیر ورودی‌های درون‌زاد و بازخوردهای اندوکرین قرار دارد، بلکه در تعامل پیوسته با کیفیت رابطه زوجین (Couple Relationship Quality) و عوامل استرس‌زا، آلودگی‌های محیطی و زمینه‌های فرهنگی عمل می‌کند. مدل مفهومی مبتنی بر معادلات ساختاری (SEM) که در این مقاله پیشنهاد شد، مسیرهای



۳. ادغام فناوری های تصویربرداری عصبی (fMRI, PET) با سنجه های HPG و HPA برای تمایز میان اثرات مرکزی و محیطی بر میل و عملکرد جنسی.
۴. نمونه گیری و سنجش دقیق مواجهه با EDC ها از طریق روش های بیومونیتورینگ (نمونه خون، ادرار، بزاق) به صورت طولی به جای اندازه گیری مقطعی.
۵. مطالعات مداخله ای ترکیبی برای ارزیابی اثربخشی درمان های همزمان هورمونی و روان شناختی-زوجی نسبت به مداخلات تک بعدی.
۶. بررسی تفاوت های جنسیتی با گسترش مدل به جمعیت زنان، با در نظر گرفتن پویایی های هورمونی چرخه قاعدگی و باینسگی.

#### پیشنهادات بالینی

۱. استفاده از مداخلات ترکیبی شامل درمان های هورمونی (در صورت وجود کمبود تستوسترون بالینی) همراه با مداخلات روان شناختی-زوجی برای بهبود همزمان مسیرهای فیزیولوژیک و ارتباطی.
۲. پایش و کاهش استرس بیماران با ED از طریق تکنیک های مدیریت استرس، مدیتیشن، ورزش منظم و اصلاح سبک زندگی.
۳. غربالگری کیفیت رابطه زوجین (CRQ) به عنوان بخشی از ارزیابی استاندارد بیماران مبتلا به ED.
۴. مدیریت مواجهه با EDC ها از طریق توصیه های عملی (کاهش مصرف ظروف پلاستیکی، استفاده از آب و غذای فاقد آلودگی شیمیایی شناخته شده).
۵. آموزش به پزشکان و روان شناسان برای درک بهتر مکانیزم های HPG-CRQ و ملاحظات بین فرهنگی در مدیریت ED.

#### پیشنهادات سیاستی-اجتماعی

۱. تدوین دستورالعمل های ملی برای کاهش مواجهه با EDC ها در محیط و مواد غذایی، با حمایت سازمان های سلامت عمومی.
۲. گنجاندن آموزش سلامت جنسی و روابط زوجی در برنامه های ارتقای سلامت جامعه، با تأکید بر نقش همزمان عوامل زیستی و روانی-اجتماعی.
۳. حمایت از پژوهش های میان رشته ای که فیزیولوژی، روانشناسی، اپیدمیولوژی، و علوم محیطی را در یک پروژه ادغام می کنند.
۴. ایجاد پایگاه داده ملی یا منطقه ای برای جمع آوری داده های همزمان هورمونی، روانی-زوجی و محیطی، به منظور تسهیل پژوهش های مدل محور.
۵. کمپین های آگاهی بخشی عمومی درباره خطرات EDC ها و اهمیت کیفیت روابط بین فردی برای سلامت جنسی و تولیدمثلی.

این پیشنهادات، چارچوبی عملی و قابل اجرا برای پیشبرد دانش و مداخلات در حوزه ED فراهم می کنند. ادغام آنها با یافته های مدل پیشنهادی SEM می تواند نه تنها مسیر تحقیقات آینده را روشن تر کند، بلکه کاربرد مستقیم در بهبود نتایج بالینی و ارتقای سلامت زوجین داشته باشد.



## منابع

- Acosta-Martínez, M. (۲۰۲۳). Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Disorders Impacting Fertility in Both Sexes and the Potential of Kisspeptin-Based Therapies to Treat Them. In Sex and Gender Effects in Pharmacology (pp. ۲۵۹-۲۸۸). Cham: Springer International Publishing.
- Dacal, J. L., Grinspon, R. P., & Rey, R. A. (۲۰۲۲). Review of the function of the hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis in children and adolescents with cancer. touchREVIEWS in Endocrinology, ۱۸(۲), ۱۲۲.
- Donovan, R. (۲۰۲۵). Investigating Testosterone and Cortisol in Romantic Relationships.
- Görmüş, G., Ilgın, S., Baysal, M., Karaduman, A. B., Kılıç, V., Aydoğan-Kılıç, G., ... & Atlı-Eklioğlu, Ö. (۲۰۲۱). Risperidone induced reproductive toxicity in male rats targeting leydig cells and hypothalamic-pituitary-gonadal axis by inducing oxidative stress. Andrologia, ۵۳(۱), e۱۳۸۱۳.
- Hantsoo, L., Jagodnik, K. M., Novick, A. M., Baweja, R., di Scalea, T. L., Ozerdem, A., ... & Weiss, S. J. (۲۰۲۳). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle: current knowledge and future directions. Frontiers in endocrinology, ۱۴, ۱۲۹۵۲۶۱.
- Hauger, R. L., Saelzler, U. G., Pagadala, M. S., & Panizzon, M. S. (۲۰۲۲). The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing Men. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, ۲۳(۶), ۱۲۵۹-۱۲۷۳.
- Koysoombat, K., Dhillo, W. S., & Abbara, A. (۲۰۲۳). Assessing hypothalamic pituitary gonadal function in reproductive disorders. Clinical Science, ۱۳۷(۱۱), ۸۶۳-۸۷۹.
- Matuszewska, A., Kowalski, K., Jawień, P., Tomkalski, T., Gaweł-Dąbrowska, D., Merwid-Ląd, A., ... & Szeląg, A. (۲۰۲۳). The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in men with schizophrenia. International Journal of Molecular Sciences, ۲۴(۷), ۶۴۹۲.
- Mbiyzenyuy, N. E., & Qulu, L. A. (۲۰۲۴). Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. Metabolic brain disease, ۳۹(۸), ۱۶۱۳-۱۶۳۶.
- Mohammadzadeh, P., & Amberg, G. C. (۲۰۲۳). AXL/Gas $\beta$  signaling mechanisms in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Frontiers in Endocrinology, ۱۴, ۱۲۱۲۱۰۴.
- Munier, M., Suteau, V., & Rodien, P. (۲۰۲۱). G-Protein Coupled Hormone Receptors of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis are Targets of Endocrine Disrupting Chemicals. Hot Topics in Endocrinology and Metabolism.
- Nie, Y., Yu, S., Zhang, L., Wang, Z., Liu, R., Liu, Y., ... & Diao, J. (۲۰۲۵). The Opposite Effects of Atrazine and Warming on the Reproductive Processes in Female Lizards (*Eremias argus*): Potential Roles of Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Regulation and Energy Metabolism. Environmental Science & Technology, ۵۹(۱۹), ۹۴۱۲-۹۴۲۵.
- Salem, A. M. (۲۰۲۱). Variation of leptin during Menstrual cycle and its relation to the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis: A systematic review. International journal of women's health, ۴۴۵-۴۵۸.
- Shan, C., Yue, J., & Liu, W. (۲۰۲۱). Broadening the role of osteocalcin in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Journal of Endocrinology, ۲۴۹(۲), R۴۳-R۵۱.
- Tang, B., Hu, S., Ouyang, Q., Wu, T., Lu, Y., Hu, J., ... & Wang, J. (۲۰۲۲). Comparative transcriptome analysis identifies crucial candidate genes and pathways in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis during external genitalia development of male geese. BMC genomics, ۲۳(۱), ۱۳۶.
- Xiao, B., Yang, H., Li, Y., Wang, W., & Li, Y. (۲۰۲۵). Reproductive Toxicity Effects of Phthalates Based on the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis: A Priority Control List

- Construction from Theoretical Methods. *International Journal of Molecular Sciences*, ۲۶(۱۵), ۷۳۸۹.
- Xie, Q., Kang, Y., Zhang, C., Xie, Y., Wang, C., Liu, J., ... & Huang, D. (۲۰۲۲). The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Frontiers in endocrinology*, ۱۳, ۹۲۵۲۰۶.
  - Yan, J., Fang, L., Zhao, Z., Su, X., Xi, M., Huang, Y., ... & Wang, H. (۲۰۲۴). Adolescent exposure to tris (۱, ۳-dichloro-۲-propyl) phosphate (TCPP) induces reproductive toxicity in zebrafish through hypothalamic-pituitary-gonadal axis disruption. *Science of The Total Environment*, ۹۵۳, ۱۷۶۰۹۶.
  - Zuo, X., Sun, M., Bai, H., Zhang, S., Luan, J., Yu, Q., ... & Feng, X. (۲۰۲۵). The effects of ۱۷β-trenbolone and bisphenol A on sexual behavior and social dominance via the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male mice. *Journal of Environmental Sciences*, ۱۵۱, ۵۴-۶۷.